

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. November 2002 (14.11.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/090330 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 213/36, A61K 31/435, A61P 25/00
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/05078
- (22) Internationales Anmeldedatum:
8. Mai 2002 (08.05.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
101 23 163.6 9. Mai 2001 (09.05.2001) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SUNDERMANN,
Bernd [DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen
(DE). MAUL, Corinna [DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85,
52066 Aachen (DE). BUSCHMANN, Helmut [DE/ES];
Carrer Est, 24, E-08950 Esplugues de Llobregat (ES).
HELLER, Barbara [DE/DE]; Hauptstrasse 5a, 18334
Dettmannsdorf (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/090330 A1

(54) Title: SUBSTITUTED 2-PYRIDINE-CYCLOHEXANE-1,4-DIAMINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-PYRIDIN-CYCLOHEXAN-1,4-DIAMINDERIVATE

(57) Abstract: The invention relates to substituted 2-pyridine-cyclohexane-1,4-diamine derivatives, to a method for the production of said derivatives, to medicaments containing these compounds and to the use of substituted 2-pyridine-cyclohexane-1,4-diamine derivatives for the production of medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.

BEST AVAILABLE COPY

Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eigenes Zeichen G 3104)

Substituierte 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.

Das Heptadekapeptid Nociceptin ist ein endogener Ligand des ORL1 (Opioid-Receptor-Like)-Rezeptors (Meunier et al., Nature 377, 1995, S. 532-535), der zu der Familie der Opioid Rezeptoren gehört und in vielen Regionen des Gehirns und des Rückenmarks zu finden ist (Mollereau et al., FEBS Letters, 341, 1994, S. 33-38, Darland et al., Trends in Neurosciences, 21, 1998, S. 215-221). Das Peptid ist durch eine hohe Affinität, mit einem K_d -Wert von annähernd 56 pM (Ardati et al., Mol. Pharmacol. 51, S. 816-824), und durch eine hohe Selektivität für den ORL1-Rezeptor gekennzeichnet. Der ORL1-Rezeptor ist homolog zu den μ , κ und δ Opioid-Rezeptoren und die Aminosäuresequenz des Nociceptin-Peptids weist eine starke Ähnlichkeit mit denen der bekannten Opioidpeptide auf. Die durch das Nociceptin induzierte Aktivierung des Rezeptors führt über die Kopplung mit $G_{i/o}$ -Proteinen zu einer Inhibierung der Adenylatcyclase (Meunier et al., Nature 377, 1995, S. 532-535). Auch auf der zellulären Ebene sind funktionelle Ähnlichkeiten der μ , κ und δ Opioid-Rezeptoren mit dem ORL1-Rezeptor in Bezug auf die Aktivierung des Kalium-Kanals (Matthes et al., Mol. Pharmacol. 50, 1996, S. 447-450; Vaughan et al., Br. J. Pharmacol. 117, 1996, S. 1609-1611) und der Inhibierung der L-, N- und P/Q-Typ-Kalzium-Kanäle vorhanden (Conner et al., Br. J. Pharmacol. 118, 1996, S. 205-207; Knoflach et al., J. Neuroscience 16, 1996, S. 6657-6664).

Das Nociceptin-Peptid zeigt nach intercerebroventricularer Applikation eine pronociceptive und hyperalgetische Aktivität in verschiedenen Tiermodellen (Rein-scheid et al., Science 270, 1995, S. 792-794; Hara et al., Br. J. Pharmacol. 121,

1997, S. 401-408). Diese Befunde können als Hemmung der stressinduzierten Analgesie erklärt werden (Mogil et al., *Neurosci. Letters* 214, 1996, S131-134; sowie *Neuroscience* 75, 1996, S. 333-337). In diesem Zusammenhang konnte auch eine anxiolytische Aktivität des Nociceptin nachgewiesen werden (Jenck et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 1997, 14854-14858).

Auf der anderen Seite konnte in verschiedenen Tiermodellen, insbesondere nach intrathekalen Applikation, auch ein antinoczeptiver Effekt von Nociceptin gezeigt werden. Nociceptin hemmt die Aktivität Kainat- oder Glutamat-stimulierter Hinterwurzelganglienneuronen (Shu et al., *Neuropeptides*, 32, 1998, 567-571) oder Glutamat-stimulierter Rückenmarksneuronen (Faber et al., *Br. J. Pharmacol.*, 119, 1996, S. 189-190); es wirkt antinoczeptiv im Tail Flick-Test in der Maus (King et al., *Neurosci. Lett.*, 223, 1997, 113-116), im Flexor-Reflex-Modell in der Ratte (Xu et al., *NeuroReport*, 7, 1996, 2092-2094) und im Formalin-Test an der Ratte (Yamamoto et al., *Neuroscience*, 81, 1997, S. 249-254). In Modellen für neuropathische Schmerzen konnte ebenfalls eine antinocceptive Wirkung von Nociceptin nachgewiesen werden (Yamamoto und Nozaki-Taguchi, *Anesthesiology*, 87, 1997), die insofern besonders interessant ist, als das die Wirksamkeit von Nociceptin nach Axotomie von Spinalnerven zunimmt. Dies steht im Gegensatz zu den klassischen Opioiden, deren Wirksamkeit unter diesen Bedingungen abnimmt (Abdulla und Smith, *J. Neurosci.*, 18, 1998, S. 9685-9694).

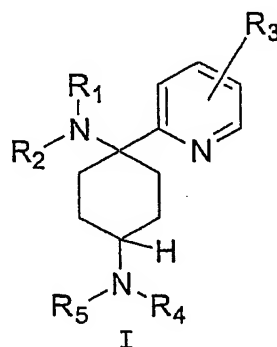
Der ORL1-Rezeptor ist außerdem noch an der Regulation weiterer physiologischer und pathophysiologischer Prozesse beteiligt. Hierzu gehören unter anderem Lernen und Gedächtnisbildung (Sandin et al., *Eur. J. Neurosci.*, 9, 1997, S. 194-197; Manabe et al., *Nature*, 394, 1997, S. 577-581), Hörvermögen (Nishi et al., *EMBO J.*, 16, 1997, S. 1858-1864), Nahrungsaufnahme (Pomonis et al., *NeuroReport*, 8, 1996, S. 369-371), Regulation des Blutdruckes (Gumusel et al., *Life Sci.*, 60, 1997, S. 141-145; Campion und Kadowitz, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 234, 1997, S. 309-312), Epilepsie (Gutiérrez et al., Abstract 536.18, *Society for Neuroscience*, Vol 24, 28th Ann. Meeting, Los Angeles, November 7.-12, 1998) und Diurese (Kapista et al., *Life Sciences*, 60, 1997, PL 15-21). In einem Übersichtsartikel von Calo et al. (*Br. J. Pharmacol.*, 129, 2000, 1261 – 1283) wird ein Überblick über die Indikationen oder biologischen Vorgänge gegeben, in denen der ORL1-Rezeptor eine Rolle spielt oder

mit hoher Wahrscheinlichkeit spielen könnte. Genannt werden u.a.: Analgesie, Stimulation und Regulation der Nahrungsaufnahme, Einfluß auf μ -Agonisten wie Morphin, Behandlung von Entzugerscheinungen, Reduzierung des Suchtpotentials von Morphinen, Anxiolyse, Modulation der Bewegungsaktivität, Gedächtnis-Störungen, Epilepsie; Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung, insbesondere von Glutamat, Serotonin und Dopamin, und damit neurodegenerative Erkrankungen; Beeinflußung des kardiovaskulären Systems, Auslösung einer Erektion, Diurese, Antinatriurese, Elektrolyt-Haushalt, arterieller Blutdruck, Wasserspeicher-Krankheiten, intestinale Motilität (Diarrhoe), relaxierende Effekte auf die Atemwege, Mikturations Reflex (Harninkontinenz). Weiter wird die Verwendung von Agonisten und Antagonisten als Anoretika, Analgetika (auch in Coadministration mit Opioiden) oder Nootropika diskutiert.

Entsprechend vielfältig sind die Anwendungsmöglichkeiten von Verbindungen, die an den ORL1-Rezeptor binden und diesen aktivieren oder inhibieren.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, die auf das Nociceptin/ORL1-Rezeptor-System wirken und damit für Arzneimittel insbesondere zur Behandlung der verschiedenen mit diesem System nach dem Stand der Technik in Verbindung stehenden Krankheiten bzw. zum Einsatz in den dort genannten Indikationen geeignet sind.

Ein Gegenstand der Erfindung sind daher substituierte 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate der allgemeinen Formel I,



, worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^6 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^3 ausgewählt ist aus H; C_{1-8} -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; SH, OH, F, Cl, I, Br, CN, NO_2 , OR^{26} , $NR^{27}R^{28}$;

mit R^{26} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , OCF_3 ,

OCHF₂, OCH₂F, OCH₃, OC₂H₅, OC₃H₇, OC₄H₉, SH und/oder OH;
 über C₁₋₃-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, gebundenes Aryl, C₃₋₈-
 Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, NH₂, NO₂, CF₃, CHF₂, CH₂F,
 CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OCH₃, OC₂H₅,
 OC₃H₇, OC₄H₉, SH und/oder OH;

mit R²⁷ und R²⁸ unabhängig voneinander ausgewählt aus H, C₁₋₆-
 Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach
 oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl,
 gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder
 unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder
 einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, NH₂, NO₂, CF₃,
 CHF₂, CH₂F, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OCH₃,
 OC₂H₅, OC₃H₇, OC₄H₉, SH und/oder OH; über C₁₋₃-Alkyl, gesättigt
 oder ungesättigt, gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl,
 jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert mit F, Cl,
 Br, I, NH₂, NO₂, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, OCF₃,
 OCHF₂, OCH₂F, OCH₃, OC₂H₅, OC₃H₇, OC₄H₉, SH und/oder OH;

oder die Reste R²⁷ und R²⁸ bedeuten zusammen
 CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR²⁹CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆, mit

R²⁹ ausgewählt aus H, C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt,
 verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder
 unsubstituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach
 oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl,
 jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F,
 Cl, Br, I, NH₂, NO₂, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, OCF₃,
 OCHF₂, OCH₂F, OCH₃, OC₂H₅, OC₃H₇, OC₄H₉, SH und/oder OH;
 über C₁₋₃-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, gebundenes Aryl, C₃₋₈-
 Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, NH₂, NO₂, CF₃, CHF₂, CH₂F,

CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OCH₃, OC₂H₅,
OC₃H₇, OC₄H₉, SH und/oder OH;

R⁴ ausgewählt ist aus H, C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(X)R⁷, C(X)NR⁷R⁸, C(X)OR⁹, C(X)SR⁹, S(O₂)R⁹

mit X = O oder S,

mit R⁷ ausgewählt aus H, C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C₁₋₄-Alkyl-Gruppe gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

mit R⁸ ausgewählt aus H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert oder

die Reste R⁷ und R⁸ zusammen einen Ring bilden und
CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁰CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆
bedeuten,

mit R¹⁰ ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

mit R^9 ausgewählt aus C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C_{1-4} -Alkyl-Gruppe gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R^5 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$

mit $\text{Y} = \text{O}, \text{S}$ oder H_2 ,

mit R^{11} ausgewählt aus

H , C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder $\text{C}(\text{O})\text{O}-C_{1-6}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R^{12} ausgewählt aus

H ; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

oder R^4 und R^5 zusammen einen Heterocyclus mit zwischen 3 und 8 Atomen im Ring bilden, gesättigt oder ungesättigt; einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, der gegebenenfalls mit weiteren Ringen kondensiert sein kann,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von

Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

Alle diese erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. Verbindungsgruppen zeigen hervorragende Bindung an den ORL1-Rezeptor.

Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Resten gesättigte und ungesättigte (aber nicht aromatische), verzweigte, unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Dabei steht C₁₋₂-Alkyl für C1- oder C2-Alkyl, C₁₋₃-Alkyl für C1-, C2- oder C3-Alkyl, C₁₋₄-Alkyl für C1-, C2-, C3- oder C4-Alkyl, C₁₋₅-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4- oder C5-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5- oder C6-Alkyl, C₁₋₇-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Alkyl, C₁₋₈-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Alkyl, C₁₋₁₀-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- oder C10-Alkyl und C₁₋₁₈-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- oder C18-Alkyl. Weiter steht C₃₋₄-Cycloalkyl für C3- oder C4-Cycloalkyl, C₃₋₅-Cycloalkyl für C3-, C4- oder C5-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Cycloalkyl, C₄₋₅-Cycloalkyl für C4- oder C5-Cycloalkyl, C₄₋₆-Cycloalkyl für C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, C₄₋₇-Cycloalkyl für C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C₅₋₆-Cycloalkyl für C5- oder C6-Cycloalkyl und C₅₋₇-Cycloalkyl für C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl. In Bezug auf Cycloalkyl umfaßt der Begriff auch gesättigte Cycloalkyle, in denen ein oder 2 Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom, S, N oder O ersetzt sind. Unter den Begriff Cycloalkyl fallen aber insbesondere auch ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, ungesättigte Cycloalkyle ohne Heteroatom im Ring, solange das Cycloalkyl kein aromatisches System darstellt. Vorzugsweise sind die Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Reste Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl, Allyl (2-Propenyl), 1-Propinyl, Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Cyclopropyl, 2-

Methylcyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, aber auch Adamantyl, CHF_2 , CF_3 oder CH_2OH sowie Pyrazolinon, Oxopyrazolinon, [1,4]Dioxan oder Dioxolan.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl und Cycloalkyl – solange dies nicht ausdrücklich anders definiert ist – unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution mindestens eines (gegebenenfalls auch mehrerer) Wasserstoffreste(s) durch F, Cl, Br, I, NH_2 , SH oder OH, wobei unter „mehrfach substituiert“ bzw. „substituiert“ bei mehrfacher Substitution zu verstehen ist, daß die Substitution sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach mit den gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF_3 oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$. Besonders bevorzugte Substituenten sind hier F, Cl und OH. In Bezug auf Cycloalkyl kann der Wasserstoffrest auch durch OC_{1-3} -Alkyl oder C_{1-3} -Alkyl (jeweils ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert), insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, CF_3 , Methoxy oder Ethoxy, ersetzt sein.

Unter dem Begriff $(\text{CH}_2)_{3-6}$ ist $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ und $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ zu verstehen, unter $(\text{CH}_2)_{1-4}$ ist $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ zu verstehen, unter $(\text{CH}_2)_{4-5}$ ist $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ zu verstehen, etc.

Unter einem Aryl-Rest werden Ringsysteme mit mindestens einem aromatischen Ring aber ohne Heteroatome in auch nur einem der Ringe verstanden. Beispiele sind Phenyl-, Naphthyl-, Fluoranthenyl-, Fluorenyl-, Tetralinyl- oder Indanyl, insbesondere 9H-Fluorenyl- oder Anthracenyl-Reste, die unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein können.

Unter einem Heteroaryl-Rest werden heterocyclische Ringsysteme mit mindestens einem ungesättigten Ring verstanden, die ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel enthalten und auch einfach oder mehrfach substituiert sein können. Beispielhaft seien aus der Gruppe der Hetero-aryle Furan, Benzofuran, Thiophen, Benzothiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin,

Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

Alle diese erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. Verbindungsgruppen zeigen hervorragende Bindung an den ORL1-Rezeptor.

Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Resten gesättigte und ungesättigte (aber nicht aromatische), verzweigte, unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Dabei steht C₁₋₂-Alkyl für C1- oder C2-Alkyl, C₁₋₃-Alkyl für C1-, C2- oder C3-Alkyl, C₁₋₄-Alkyl für C1-, C2-, C3- oder C4-Alkyl, C₁₋₅-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4- oder C5-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5- oder C6-Alkyl, C₁₋₇-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Alkyl, C₁₋₈-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Alkyl, C₁₋₁₀-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- oder C10-Alkyl und C₁₋₁₈-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- oder C18-Alkyl. Weiter steht C₃₋₄-Cycloalkyl für C3- oder C4-Cycloalkyl, C₃₋₅-Cycloalkyl für C3-, C4- oder C5-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Cycloalkyl, C₄₋₅-Cycloalkyl für C4- oder C5-Cycloalkyl, C₄₋₆-Cycloalkyl für C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, C₄₋₇-Cycloalkyl für C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C₅₋₆-Cycloalkyl für C5- oder C6-Cycloalkyl und C₅₋₇-Cycloalkyl für C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl. In Bezug auf Cycloalkyl umfaßt der Begriff auch gesättigte Cycloalkyle, in denen ein oder 2 Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom, S, N oder O ersetzt sind. Unter den Begriff Cycloalkyl fallen aber insbesondere auch ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, ungesättigte Cycloalkyle ohne Heteroatom im Ring, solange das Cycloalkyl kein aromatisches System darstellt. Vorzugsweise sind die Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Reste Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl, Allyl (2-Propenyl), 1-Propinyl, Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Cyclopropyl, 2-

Methylcyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, aber auch Adamantyl, CHF_2 , CF_3 oder CH_2OH sowie Pyrazolinon, Oxopyrazolinon, [1,4]Dioxan oder Dioxolan.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl und Cycloalkyl – solange dies nicht ausdrücklich anders definiert ist – unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution mindestens eines (gegebenenfalls auch mehrerer) Wasserstoffreste(s) durch F, Cl, Br, I, NH_2 , SH oder OH, wobei unter „mehrfach substituiert“ bzw. „substituiert“ bei mehrfacher Substitution zu verstehen ist, daß die Substitution sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach mit den gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF_3 oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$. Besonders bevorzugte Substituenten sind hier F, Cl und OH. In Bezug auf Cycloalkyl kann der Wasserstoffrest auch durch OC_{1-3} -Alkyl oder C_{1-3} -Alkyl (jeweils ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert), insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, CF_3 , Methoxy oder Ethoxy, ersetzt sein.

Unter dem Begriff $(\text{CH}_2)_{3-6}$ ist $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ und $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ zu verstehen, unter $(\text{CH}_2)_{1-4}$ ist $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ zu verstehen, unter $(\text{CH}_2)_{4-5}$ ist $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ zu verstehen, etc.

Unter einem Aryl-Rest werden Ringsysteme mit mindestens einem aromatischen Ring aber ohne Heteroatome in auch nur einem der Ringe verstanden. Beispiele sind Phenyl-, Naphthyl-, Fluoranthenyl-, Fluorenyl-, Tetralinyl- oder Indanyl, insbesondere 9H-Fluorenyl- oder Anthracenyl-Reste, die unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein können.

Unter einem Heteroaryl-Rest werden heterocyclische Ringsysteme mit mindestens einem ungesättigten Ring verstanden, die ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel enthalten und auch einfach oder mehrfach substituiert sein können. Beispielhaft seien aus der Gruppe der Heteroaryle Furan, Benzofuran, Thiophen, Benzothiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin,

Pyrazin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin, Benzo[1,2,5]thiadiazol, Benzothiazol, Indol, Benzotriazol, Benzodioxolan, Benzodioxan, Carbazol, Indol und Chinazolin aufgeführt.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Aryl und Heteroaryl unter substituiert die Substitution des Aryls oder Heteroaryls mit R^{22} , OR^{22} einem Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, einem CF_3 , einem CN, einem NO_2 , einem $NR^{23}R^{24}$, einem C_{1-6} -Alkyl (gesättigt), einem C_{1-6} -Alkoxy, einem C_{3-8} -Cycloalkoxy, einem C_{3-8} -Cycloalkyl oder einem C_{2-6} -Alkylen.

Dabei steht der Rest R^{22} für H, einen C_{1-10} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Aryl- oder Heteroaryl- oder für einen über C_{1-3} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, oder eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

die Reste R^{23} und R^{24} , gleich oder verschieden, für H, einen C_{1-10} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über C_{1-3} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, oder eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeuten, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

oder die Reste R^{23} und R^{24} bedeuten zusammen $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{25}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$, und

der Rest R^{25} für H, einen C_{1-10} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Aryl-, oder Heteroaryl- Rest oder für einen über C_{1-3} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, oder eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen.

Unter dem Begriff Salz ist jegliche Form des erfindungsgemäßen Wirkstoffes zu verstehen, in dem dieser eine ionische Form annimmt bzw. geladen ist und mit einem Gegenion (einem Kation oder Anion) gekoppelt ist bzw. sich in Lösung

befindet. Darunter sind auch Komplexe des Wirkstoffes mit anderen Molekülen und Ionen zu verstehen, insbesondere Komplexe, die über ionische Wechselwirkungen komplexiert sind. Insbesondere versteht man darunter (und dies ist auch eine bevorzugte Ausführungsform dieser Erfindung) physiologisch verträgliche Salze, insbesondere physiologisch verträgliche Salze mit Kationen oder Basen und physiologisch verträgliche Salze mit Anionen oder Säuren oder auch ein mit einer physiologisch verträglichen Säure oder einem physiologisch verträglichen Kation gebildetes Salz.

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Anionen oder Säuren versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen – meist, beispielsweise am Stickstoff, protoniert – als Kation mit mindestens einem Anion, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Insbesondere versteht man darunter im Sinne dieser Erfindung das mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildete Salz, nämlich Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Beispiele für physiologisch verträgliche Salze bestimmter Säuren sind Salze der: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro-1,6-benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoessäure, α -Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid-Salz.

Unter dem Begriff des mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid. Beispiele für physiologisch verträgliche Säuren sind: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure,

Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoessäure, α -Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure.

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Kationen oder Basen versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen - meist einer (deprotonierten) Säure - als Anion mit mindestens einem, vorzugsweise anorganischen, Kation, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch mit NH_4^+ , insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

Unter dem Begriff des mit einem physiologisch verträglichen Kation gebildeten Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der jeweiligen Verbindungen als Anion mit mindestens einem anorganischen Kation, das physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich ist. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch NH_4^+ , insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate so aufgebaut, daß gemäß Formel I

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ oder $(\text{CH}_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^6 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

vorzugsweise

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-4} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_{4-5}$ bedeuten,

insbesondere

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Methyl oder Ethyl oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_5$ bedeuten.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate so aufgebaut, daß gemäß Formel I

R^3 ausgewählt ist aus H; C_{1-8} -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; SH, OH, F, Cl, I, Br, CN, NO_2 , NH_2 , OR^{26} ;

mit R^{26} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

vorzugsweise

R^3 ausgewählt ist aus H; C_{1-6} -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; SH, OH, F, Cl, I, Br, CN, NO_2 , NH_2 , OR^{26} ;

mit R^{26} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

insbesondere

R^3 ausgewählt ist aus H.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate so aufgebaut, daß gemäß Formel I

R^4 ausgewählt ist aus H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ oder $S(O_2)R^9$ mit $X = O$ oder S,

vorzugsweise

R^4 ausgewählt ist aus H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$ oder $C(X)OR^9$ mit $X = O$,

insbesondere

R^4 ausgewählt ist aus H oder $C(O)R^7$; vorzugsweise mit R^7 ausgewählt aus

H; oder C_{1-8} -Alkyl gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

vorzugsweise

H; oder C₁₋₃-Alkyl gesättigt, unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

insbesondere CH₃.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate so aufgebaut, daß gemäß Formel I

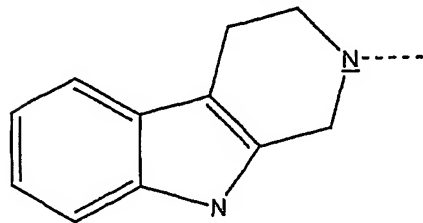
R⁴ und R⁵ zusammen einen Heterocyclus mit zwischen 3 und 8 Atomen im Ring bilden, gesättigt oder ungesättigt; einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise mit zwischen 5 und 7 Atomen im Ring, wovon neben dem obligatorischen N 0 bis 1 weitere Heteroatome, ausgewählt aus N, S oder O, im Ring sind;

wobei der von R⁴ und R⁵ zusammen gebildete Heterocyclus gegebenenfalls mit weiteren Ringen kondensiert sein kann,

vorzugsweise mit aromatischen und/oder heteroaromatischen Ringen, wobei diese mit weiteren aromatischen und/oder heteroaromatischen Ringen kondensiert sein können,

insbesondere der von R⁴ und R⁵ zusammen gebildete Heterocyclus mit ein oder zwei weiteren Ringen kondensiert ist,

vorzugsweise der von R⁴ und R⁵ zusammen gebildete Heterocyclus so mit zwei weiteren Ringen kondensiert ist, dass R⁴ und R⁵ zusammen



bedeuten.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate so aufgebaut, daß gemäß Formel I

R^4 ausgewählt ist aus H oder C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

vorzugsweise

H oder C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

insbesondere

H oder C_{1-3} -Alkyl, gesättigt, unverzweigt und unsubstituiert.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate so aufgebaut, daß gemäß Formel I

R^5 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

R^5 ausgewählt ist aus Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere

R^5 ausgewählt ist aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform sind die substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate so aufgebaut, daß gemäß Formel I

R^5 ausgewählt ist aus $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$

mit $\text{Y} = \text{O}$, S oder H_2 ,

vorzugsweise

R^5 ausgewählt ist aus $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$

mit $\text{Y} = \text{O}$ oder S ,

insbesondere

R^5 ausgewählt ist aus $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$

mit $\text{Y} = \text{O}$.

Bezüglich dieser Ausführungsform ist es besonders bevorzugt, wenn

R^{11} ausgewählt ist aus

H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

vorzugsweise

H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-C₁₋₂-Alkyl, gesättigt, unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert unsubstituiert;

insbesondere

H, CH₃, C₂H₅ und C(O)O-CH₃.

und/oder es ist ebenso besonders bevorzugt, wenn

R¹² ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

R¹² ausgewählt ist aus Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere

R¹² ausgewählt ist aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

Weiter sind besonders bevorzugt die erfindungsgemäßen substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate insbesondere ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

- N-(4-Dimethylamino-4-pyridin-2-yl-cyclohexyl)-N-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-acetamid Dihydrochlorid, unpolareres Diastereoisomer
- N'-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-pyridin-2-yl-cyclohexan-1,4-diamin Trihydrochlorid, unpolareres Diastereoisomer
- N'-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-pyridin-2-yl-cyclohexan-1,4-diamin Trihydrochlorid, polareres Diastereoisomer
- (S)-2-(4-Dimethylamino-4-pyridin-2-yl-cyclohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionsäuremethylester Trihydrochlorid, unpolareres Diastereoisomer
- (S)-2-(4-Dimethylamino-4-pyridin-2-yl-cyclohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionsäuremethylester Trihydrochlorid, polareres Diastereoisomer
- (S)-2-(4-Dimethylamino-4-pyridin-2-yl-cyclohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionsäure Dihydrochlorid, unpolareres Diastereoisomer,

gegebenenfalls auch in Form ihrer Racemate, der genannten oder anderen reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form

von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; gegebenenfalls auch in Form der Säuren oder Basen oder in Form anderer Salze, insbesondere physiologisch verträglicher Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

Die erfindungsgemäßen Substanzen sind toxikologisch unbedenklich, so daß sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimittel eignen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel enthaltend wenigstens ein erfindungsgemäßes substituiertes 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivat, gegebenenfalls in Form seines Racemats, der reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate, sowie gegebenenfalls enthaltend geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßen substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivat gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe, so auch Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel und können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster oder Aerosolen verabreicht werden. Die Auswahl der Hilfsstoffe etc. sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rektal oder örtlich, zum Beispiel auf die Haut, die Schleimhäute oder in die Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten,

Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße substituierte 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate verzögert freisetzen. Prinzipiell können den erfindungsgemäßen Arzneimitteln andere dem Fachmann bekannte weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,005 bis 1000 mg/kg, bevorzugt 0,05 bis 5 mg/kg wenigstens eines erfindungsgemäßen substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivats appliziert.

Für alle vorstehenden Formen der erfindungsgemäßen Arzneimittel ist es besonders bevorzugt, wenn das Arzneimittel neben wenigstens einem substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivat noch ein Opioid, vorzugsweise ein starkes Opioid, insbesondere Morphin, oder ein Anesthetikum, vorzugsweise Hexobarbital oder Halothan, enthält.

In einer bevorzugten Form des Arzneimittel liegt ein enthaltenes erfindungsgemäßes substituiertes 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivat als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vor.

Wie in der Einleitung am Stand der Technik abzulesen, wurde der ORL1-Rezeptor insbesondere im Schmerzgeschehen identifiziert. Entsprechend können erfindungsgemäße substituierte 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz, verwendet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung erfindungsgemäßer substituierter 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate; gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz.

Wie bereits in der Einleitung ausgeführt, spielt der ORL1-Rezeptor neben der Funktion im Schmerzgeschehen noch in einer Vielzahl anderer physiologischer Prozesse insbesondere von medizinisch relevanter Bedeutung eine Rolle, so daß ein weiterer Gegenstand der Erfindung die Verwendung erfindungsgemäßer substituierter 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angstzuständen, von Stress und mit Stress verbundenen Syndromen, Depressionen, Epilepsie, Alzheimer Erkrankung, seniler Demenz, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Lern- und Gedächtnis-Schwierigkeiten (als Nootropikum), Entzugerscheinungen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder -abhängigkeit, sexuellen Dysfunktionen, kardiovaskulären Erkrankungen, Hypotension, Hypertension, Tinnitus, Pruritus, Migräne, Schwerhörigkeit, mangelnder Darmmotilität, gestörter Nahrungsaufnahme, Anorexie, Fettsucht, lokomotorischen Störungen, Diarrhoe, Kachexie, Harninkontinenz bzw. als Muskelrelaxanz, Antikonvulsivum oder Anesthetikum bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem opioiden

Analgetikum oder mit einem Anästhetikum, zur Diurese oder Antinatriurese und/oder Anxiolyse ist.

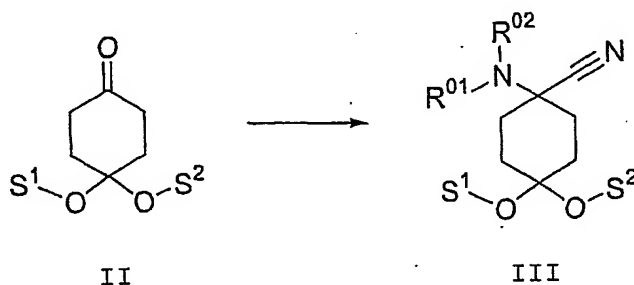
Dabei kann es in einer der vorstehenden Verwendungen bevorzugt sein, wenn ein verwendetes substituiertes 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivat als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vorliegt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung, insbesondere in einer der vorgenannten Indikationen, eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung von Schmerzen, insbesondere chronischer Schmerzen, benötigt, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines erfindungsgemäßen substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivats, oder eines erfindungsgemäßen Arzneimittels.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate wie in der folgenden Beschreibung und Beispielen ausgeführt.

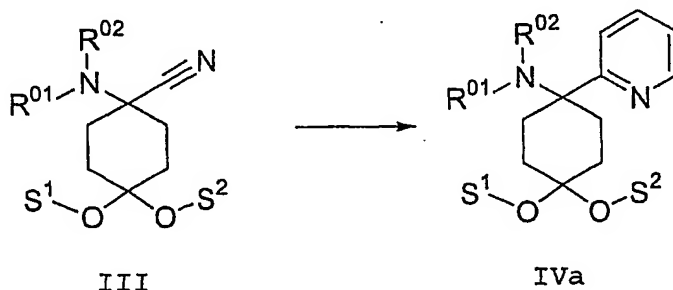
Besonders geeignet ist ein im folgenden Hauptverfahren A genanntes Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivats gemäß Formel I mit $R^3 = H$ mit folgenden Schritten:

- a. ein mit den Gruppen S^1 und S^2 geschütztes Cyclohexan-1,4-dion gemäß Formel II wird in Gegenwart einer Verbindung der Formel $HNR^{01}R^{02}$ mit einem Cyanid, vorzugsweise Kaliumcyanid, zu einem geschützten N-substituierten 1-Amino-4-oxo-cyclohexancarbonitrilderivat gemäß Formel III umgesetzt;



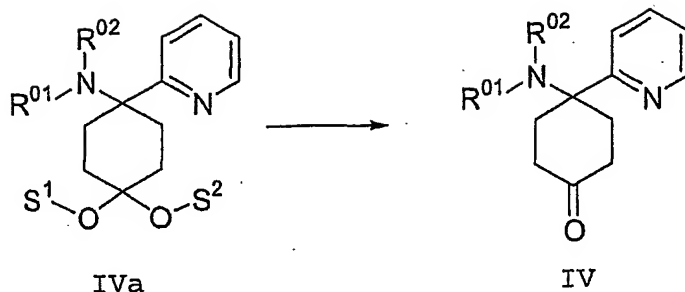
gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- b. das Aminonitril gemäß Formel III wird mit Cyclopentadienyl-cycloocta-1,5-diene-cobalt(I) [cpCo(cod)] zusammengebracht und unter Acetylen bestrahlt, so daß eine Verbindung gemäß Formel IVa entsteht;



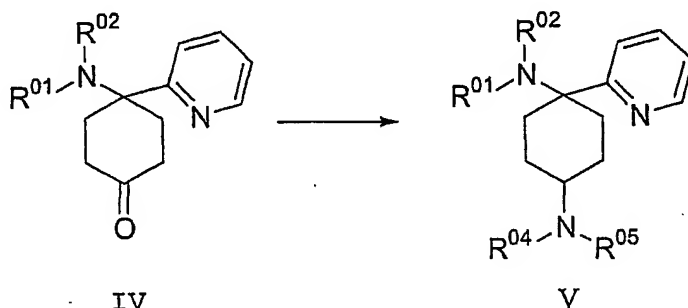
gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- c. an der Verbindung gemäß Formel IVa werden die Schutzgruppen S^1 und S^2 abgespalten, so daß ein 4-substituiertes 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel IV entsteht;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- d. das 4-substituierte 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel IVa wird reduktiv mit einer Verbindung der Formel $HNR^{04}R^{05}$ aminiert, so daß ein 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivat gemäß Formel V entsteht;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert, bis eine Verbindung gemäß Formel I entsteht,

wobei R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die für erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Formel I angegebene Bedeutung haben

und

R^{01} und R^{02} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder die Reste R^{01} und R^{02} zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{06}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^{06} ausgewählt aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^{04} ausgewählt ist aus H, mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^{05} ausgewählt ist aus H, mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$

mit $Y = H_2$,

mit R^{11} ausgewählt aus

H, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R^{12} ausgewählt aus

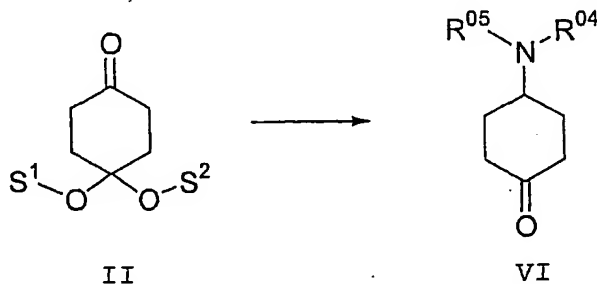
H; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

oder R^{04} und R^{05} zusammen einen Heterocyclus mit zwischen 3 und 8 Atomen im Ring bilden, gesättigt oder ungesättigt; einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

und S^1 und S^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Schutzgruppen oder zusammen eine Schutzgruppe bedeuten, vorzugsweise Monoacetal.

Besonders geeignet ist ein im folgenden Alternativverfahren A genanntes Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivats gemäß Formel I mit $R^3 = H$ mit folgenden Schritten:

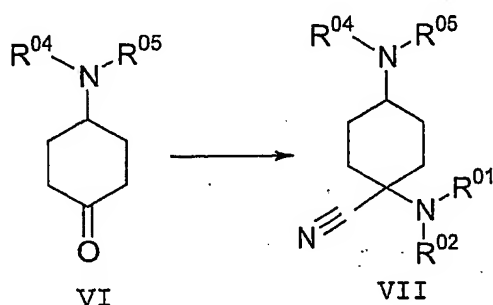
- a. ein mit den Gruppen S^1 und S^2 geschütztes Cyclohexan-1,4-dion gemäß Formel II wird reduktiv mit einer Verbindung der Formel $HNR^{04}R^{05}$ aminiert, so daß ein 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel VI entsteht;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{04} und/oder $R^{05} =$ mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal

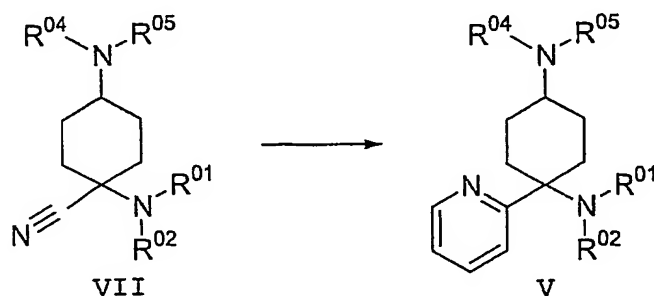
eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{04} und/oder $R^{05} = H$ mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- b. das 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel VI wird in Gegenwart einer Verbindung der Formel $HNR^{01}R^{02}$ mit Cyanid, vorzugsweise Kaliumcyanid, zu einem Cyclohexanonitrilderivat der Formel VII umgesetzt,



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder $R^{06} =$ mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder $R^{06} = H$ mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- c. das Cyclohexanonitrilderivat der Formel VII wird mit Cyclopentadienyl-cycloocta-1,5-diene-cobalt(I) [cpCo(cod)] zusammengebracht und unter Acetylen bestrahlt, so daß ein 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate gemäß Formel V entsteht,



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert, bis eine Verbindung gemäß Formel I entsteht,

wobei R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die für erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Formel I angegebene Bedeutung haben

und

R^{01} und R^{02} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder die Reste R^{01} und R^{02} zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{06}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^{06} ausgewählt aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^{04} ausgewählt ist aus H, mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^{05} ausgewählt ist aus mit einer Schutzgruppe versehenem H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

mit R^{11} ausgewählt aus

H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R^{12} ausgewählt aus

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

oder R^{04} und R^{05} zusammen einen Heterocyclus mit zwischen 3 und 8 Atomen im Ring bilden, gesättigt oder ungesättigt; einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

und S^1 und S^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Schutzgruppen oder zusammen eine Schutzgruppe bedeuten, vorzugsweise Monoacetal.

Für beide Verfahren A ist es besonders günstig, wenn die Schutzgruppen am H bei R^{01} , R^{02} , R^{04} , R^{05} und/oder R^{06} ausgewählt sind aus Alkyl, Benzyl oder Carbamaten, beispielsweise FMOC, Z oder Boc.

Für das Hauptverfahren A ist es besonders günstig, wenn die reduktive Aminierung in Schritt d in Gegenwart von Amoniumformiat, Amoniumacetat oder NaCNBH_3 stattfindet.

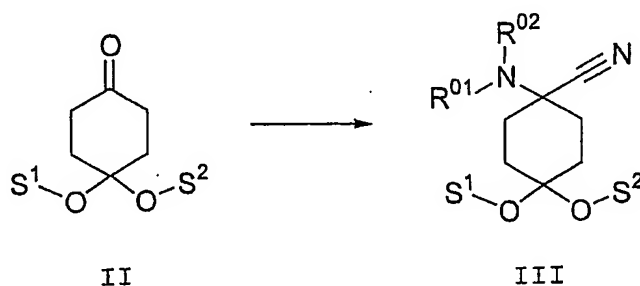
Für das Hauptverfahren A ist es besonders günstig, wenn statt der reduktiven Aminierung mit $\text{HNR}^{04}\text{R}^{05}$ in Schritt d die Verbindung IV mit Hydroxylamin reagiert und nach der Oximbildung reduziert wird.

Für das Hauptverfahren A ist es besonders günstig, wenn die Bestrahlung in Schritt b zwischen 5 und 7 h dauert und/oder bei Raumtemperatur und/oder gesättigter Acetylen-Atmosphäre und/oder unter Schutzgas stattfindet.

Für das Alternativverfahren A ist es besonders günstig, wenn die Bestrahlung in Schritt c zwischen 5 und 7 h dauert und/oder bei Raumtemperatur und/oder gesättigter Acetylen-Atmosphäre und/oder unter Schutzgas stattfindet.

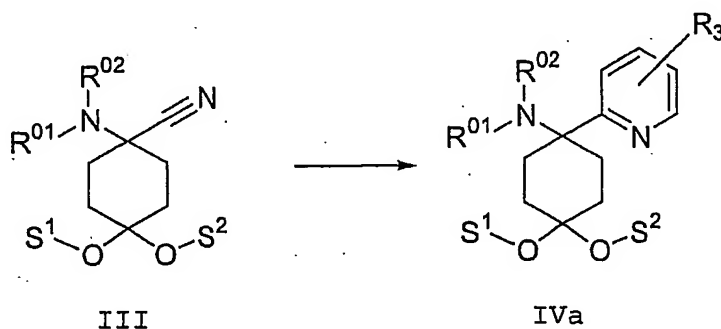
Geeignet ist weiter ein, im folgenden Hauptverfahren B genanntes Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivats mit folgenden Schritten:

- a. ein mit den Gruppen S^1 und S^2 geschütztes Cyclohexan-1,4-dion gemäß Formel II wird in Gegenwart einer Verbindung der Formel $\text{HNR}^{01}\text{R}^{02}$ mit einem Cyanid, vorzugsweise Kaliumcyanid, zu einem geschützten N-substituierten 1-Amino-4-oxo-cyclohexancarbonitrilderivat gemäß Formel III umgesetzt;



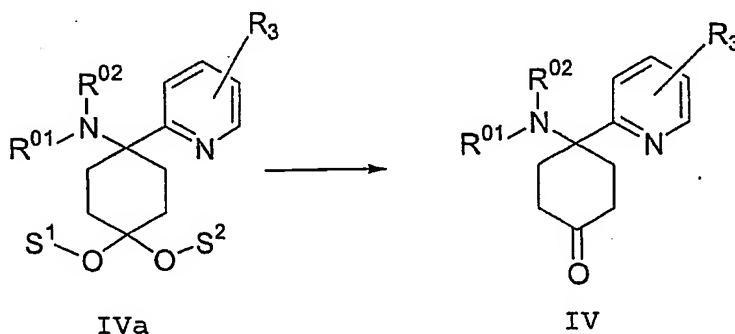
gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- b. das Aminonitril gemäß Formel III wird mit metallorganischen Reagenzien, bevorzugt Grignard- oder Organolithiumreagenzien, der Formel Metall-2-Pyridin- R^3 umgesetzt, so daß eine Verbindung gemäß Formel IVa entsteht;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

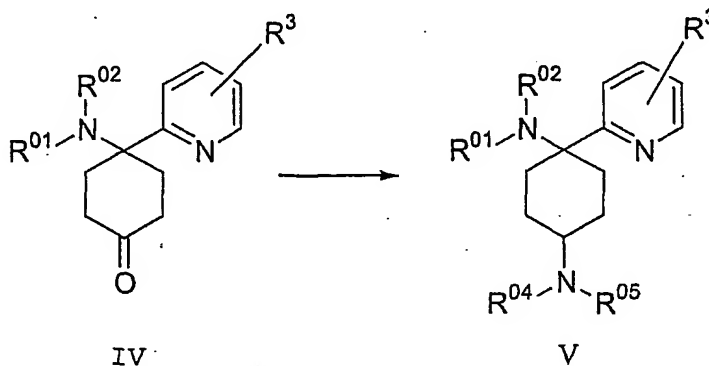
- c. an der Verbindung gemäß Formel IVa werden die Schutzgruppen S^1 und S^2 abgespalten, so daß ein 4-substituiertes 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel IV entsteht;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02}

und/oder $R^{06} = H$ mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- d. das 4-substituierte 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel IVa wird reduktiv mit einer Verbindung der Formel $HNR^{04}R^{05}$ aminiert, so daß ein 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivat gemäß Formel V entsteht;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder $R^{06} =$ mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder $R^{06} = H$ mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert, bis eine Verbindung gemäß Formel I entsteht,

wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die für erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Formel I angegebene Bedeutung haben

und

R^{01} und R^{02} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder die Reste R^{01} und R^{02} zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{06}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^{06} ausgewählt aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^{04} ausgewählt ist aus H, mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^{05} ausgewählt ist aus H, mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$

mit $Y = H_2$,

mit R^{11} ausgewählt aus

H, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R^{12} ausgewählt aus

H; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

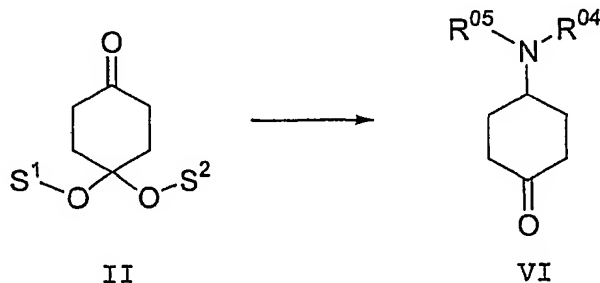
oder R^{04} und R^{05} zusammen einen Heterocyclus mit zwischen 3 und 8 Atomen im Ring bilden, gesättigt oder ungesättigt; einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

und S^1 und S^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Schutzgruppen oder zusammen eine Schutzgruppe bedeuten, vorzugsweise Monoacetal.

Dabei versteht man unter Alkylierung auch eine reduktive Aminierung, da sie zum gleichen Ergebnis führt.

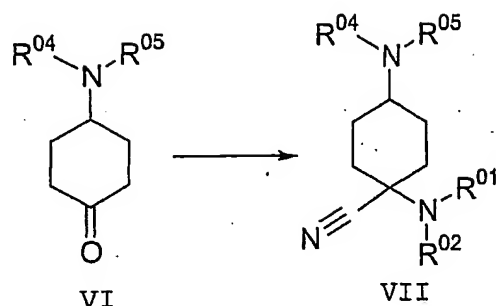
Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist ein, im folgenden Alternativ-Verfahren B genanntes Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivats mit folgenden Schritten:

- a. ein mit den Gruppen S^1 und S^2 geschütztes Cyclohexan-1,4-dion gemäß Formel II wird reduktiv mit einer Verbindung der Formel $HNR^{04}R^{05}$ aminiert, so daß ein 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel VI entsteht;



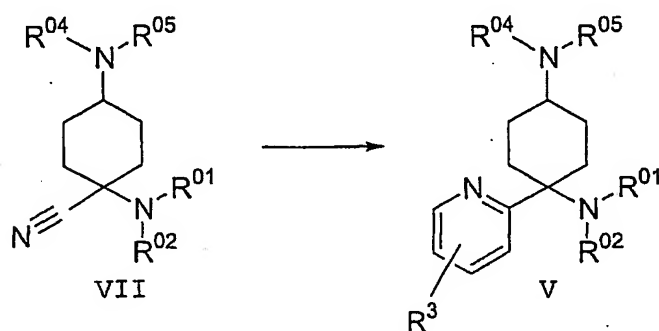
gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{04} und/oder R^{05} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{04} und/oder R^{05} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- b. das 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel VI wird in Gegenwart einer Verbindung der Formel $HNR^{01}R^{02}$ mit Cyanid, vorzugsweise Kaliumcyanid, zu einem Cyclohexanonnitrilderivat der Formel VII umgesetzt,



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- c. das Cyclohexanonitrilderivat der Formel VII wird mit metallorganischen Reagenzien, bevorzugt Grignard- oder Organolithiumreagenzien, der Formel Metall-2-Pyridin- R^3 umgesetzt und abschließend die Schutzgruppen S^1 und S^2 abgespalten, so daß ein 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate gemäß Formel V entsteht,



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei

einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder $R^{06} = H$ mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert, bis eine Verbindung gemäß Formel I entsteht,

wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die für die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Formel I angegebene Bedeutung haben

und

R^{01} und R^{02} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder die Reste R^{01} und R^{02} zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{06}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^{06} ausgewählt aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^{04} ausgewählt ist aus H, mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^{05} ausgewählt ist aus mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-$

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{-CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{12}$ oder $-\text{C}(\text{Y})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{12}$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

mit R^{11} ausgewählt aus

H, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R^{12} ausgewählt aus

H; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

oder R^{04} und R^{05} zusammen einen Heterocyclus mit zwischen 3 und 8 Atomen im Ring bilden, gesättigt oder ungesättigt; einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

und S^1 und S^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Schutzgruppen oder zusammen eine Schutzgruppe bedeuten, vorzugsweise Monoacetal.

Für beide Verfahren B ist es bevorzugt, daß die Schutzgruppen am H bei R^{01} , R^{02} , R^{04} , R^{05} und/oder R^{06} ausgewählt sind aus Alkyl, Benzyl oder Carbamaten, beispielsweise FMOC, Z oder Boc.

Weiter ist es für das Haupt-Verfahren B bevorzugt, wenn die reduktive Aminierung in Schritt d in Gegenwart von Amoniumformiat, Amoniumacetat oder NaCNBH_3 stattfindet.

Für das Hauptverfahren B ist auch eine besonders günstige Ausführungsform, wenn statt der reduktiven Aminierung mit $\text{HNR}^{04}\text{R}^{05}$ in Schritt d die Verbindung IV mit Hydroxylamin reagiert und nach der Oximbildung reduziert wird.

Ebenso günstig ist es für das Alternativ-Verfahren B, wenn in Schritt b in Formel $\text{HNR}^{01}\text{R}^{02}$ der Rest $\text{R}^{01} = \text{H}$ ist, die Umsetzung mit dem Cyanid mit TMSCN geschieht und gegebenenfalls anschließend eine Schutzgruppe an R^{01} eingeführt wird.

Im folgenden wird die Erfindung weiter durch Beispiele erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

Beispiele

Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

Die Angabe „Ether“ bedeutet Diethylether, „EE“ Ethylacetat und „DCM“ Dichlormethan. Die Angabe „Äquivalente“ bedeutet Stoffmengenäquivalente, „Smp.“ bedeutet Schmelzpunkt bzw. Schmelzbereich, „RT“ bedeutet Raumtemperatur, „Vol.%“ Volumenprozent, „m%“ Massenprozent und „M“ ist eine Konzentrationsangabe in mol/l.

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040 - 0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

Die dünn-schicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Die Mischungsverhältnisse von Laufmitteln für chromatographische Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

Beispiel 1: N'-Benzyl-N,N-dimethyl-1-phenyl-cyclohexan-1,4-diamin Hydrochlorid, unpolareres Diastereomer

Beispiel 1: N-(4-Dimethylamino-4-pyridin-2-yl-cyclohexyl)-N-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-acetamid Dihydrochlorid, unpolareres Diastereomer

200 g 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-8-on wurden mit 200 ml Methanol, 1680 ml wäßriger Dimethylaminlösung (40 m%), 303 g Dimethylamin Hydrochlorid und 200 g Kaliumcyanid versetzt und für ca. 65 Stunden gerührt. Die erhaltene weiße Suspension wurde viermal mit je 800 ml Ether extrahiert, die vereinigten Extrakte eingeeengt, der Rückstand in ca. 500 ml Dichlormethan aufgenommen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Es wurden 265 g 8-Dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril als weißer Feststoff erhalten.

Eine Lösung aus 4,5 g 8-Dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decane-8-carbonitril, 50 mg Cyclopentadienyl-cycloocta-1,5-diene-cobalt(I) [cpCo(cod)] und 100 ml Toluol wurde im Schutzgas-/Acetylengegenstrom in das Reaktionsgefäß überführt. Nach Sättigung mit Acetylen wurde die Reaktionslösung unter kräftigem Rühren bei einer Temperatur von 25°C über einen Zeitraum von 6 Stunden bestrahlt. Die Reaktion wurde durch Abschalten der Lampen und Luftzufuhr unterbrochen und die Reaktionslösung eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (5,47 g) wurde in einem Gemisch aus Wasser (8,7 ml) und konz. Salzsäure (15 ml) aufgenommen und über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Diethylether (3 × 100 ml) gewaschen, die Phasen getrennt, die wäßrige Phase mit 32 massenprozentiger Natronlauge alkalisch gestellt, mit Dichlormethan extrahiert (3 × 100 ml), die vereinigten Extrakte getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeeengt. Es wurden 3,72 g 4-Dimethylamino-4-pyridin-2-ylcyclohexanon erhalten.

Zu einer Lösung von 4-Dimethylamino-4-pyridin-2-yl-cyclohexanon (873 mg) und Tryptamin (640 mg) in trockenem Tetrahydrofuran (40 ml) und wasserfreiem 1,2-Dichlorethan (10 ml) wurde unter Argon Essigsäure (0,448 ml) hinzugefügt und 15 min gerührt. Nach der Zugabe von Natriumtriacetoxyborhydrid (1,2 g) wurde die Reaktionsmischung drei Tage unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Zur

Aufarbeitung wurde das Lösungsmittels im Vakuum entfernt, der Rückstandes in 1N Natronlauge (40 ml) und Diethylether (40 ml) aufgenommen, die Phasen getrennt, die wäßrige Phase mit Diethylether (2 x 30 ml) extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, getrocknet und eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol und Methanol/Ammoniak (100 : 1) aufgetrennt. Das unpolarere Diastereoisomer von N'-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-pyridin-2-yl-cyclohexan-1,4-diamin wurde als weißer Feststoff erhalten (617 mg; Smp. 150–152 °C).

N'-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-pyridin-2-yl-cyclohexan-1,4-diamin (250 mg) wurde in trockenem Pyridin (5 ml) gelöst, mit Acetanhydrid (0,64 ml) versetzt und 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit etwas Eis versetzt und dann eingeengt. Der Rückstand wurde in 1M Natronlauge (20 ml) und Ethylacetat (20 ml) aufgenommen und gerührt. Dabei blieb ein weißer Feststoff zurück, der abgesaugt werden konnte (86 mg). Die wäßrige Phase des Filtrats wurde mit Ethylacetat (2 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurde nach dem Trocknen eingeengt. Der so erhaltene Rückstand war identisch mit dem zuvor gewonnenen Feststoff. Beide Substanzen wurden vereinigt. Es wurden 219 mg N-(4-Dimethylamino-4-pyridin-2-yl-cyclohexyl)-N-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-acetamid erhalten (Smp. 209–210 °C), von denen 195 mg unter leichtem Erwärmen auf 40 °C in 2-Butanon (25 ml) gelöst und mit Chlortrimethylsilan (0,303 ml) in das korrespondierende das Dihydrochlorid überführt wurden (weißer Feststoff; 219 mg; Smp. 244–247 °C).

Beispiel 2: N'-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-pyridin-2-yl-cyclohexan-1,4-diamin Trihydrochlorid, unpolareres Diastereomer

Das nach Beispiel 1 erhaltene N'-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-pyridin-2-yl-cyclohexan-1,4-diamin (342 mg) wurde in 2-Butanon (20 ml) gelöst und mit Chlortrimethylsilan (0,59 ml) in das korrespondierende Trihydrochlorid überführt (beigefarbener Feststoff; 408 mg).

Beispiel 3: N'-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-pyridin-2-yl-cyclohexan-1,4-diamin Trihydrochlorid, polareres Diastereoisomer

Wie für Beispiel 1 beschrieben wurden auch 171 mg der polareren Diastereoisomers von N'-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-pyridin-2-yl-cyclohexan-1,4-diamin erhalten, in 2-Butanon (20 ml) gelöst und mit Chlortrimethylsilan (0,297 ml) in das korrespondierende Trihydrochlorid überführt (171 mg beiger Feststoff, Smp. 225–230 °C).

Beispiel 4: N'-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-pyridin-2-yl-cyclohexan-1,4-diamin Trihydrochlorid, unpolares Diastereoisomer

Das Hydrochlorid von L-Tryptophanmethylesters (1,01 g) wurde mit 1,2-Dichlorethan (20 ml) und gesättigter NaHCO₃-Lösung (20 ml) 15 min kräftig gerührt und die wäßrige Phase mit 1,2-Dichlorethan (2 × 20 ml) extrahiert. Nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ wurde die organische Phase auf 40 ml eingeeengt und unter Argon mit 4-Dimethylamino-4-pyridin-2-yl-cyclohexanon (873 mg) versetzt. Zur klaren Lösung wurde Eisessig (0,448 ml) und Na₂SO₄ (2 g) hinzugefügt. Nach einer Reaktionszeit von 15 min wurde die Reaktionsmischung mit NaBH(OAc)₃ (1,2 g) versetzt und vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Mischung mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (40 ml) versetzt und 15 min gerührt. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 × 30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nach dem Trocknen eingeeengt, wobei ein hellbraunes Öl erhalten wurde. Die chromatographische Trennung des Substanzgemisches an Kieselgel erfolgte mit Ethylacetat/Methanol (4 : 1) und Methanol. Das unpolare Produkt (820 mg leicht ölige Verbindung) wurde in 2-Butanon (50 ml) gelöst und mit Chlortrimethylsilan (1,22 ml) in das Trihydrochlorid überführt (719 mg weißer hygroskopischer Feststoff; $[\alpha]_D^{20} = 19,85$ (MeOH, c = 1,33)).

Beispiel 5: (S)-2-(4-Dimethylamino-4-pyridin-2-yl-cyclohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionsäuremethylester Trihydrochlorid, polares Diastereomer

Wie für Beispiel 4 beschrieben wurden auch 284 mg der polareren Diastereoisomers von S)-2-(4-Dimethylamino-4-pyridin-2-yl-cyclohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionsäuremethylester erhalten und in 2-Butanon (15 ml) gelöst mit Chlortrimethylsilan

(0,43 ml) in das korrespondierende Trihydrochlorid überführt (171 mg weißer Feststoff, Smp. 170–175 °C; $[\alpha]_D^{20} = 17,61$ (MeOH, $c = 1,45$)).

Beispiel 6: (S)-2-(4-Dimethylamino-4-pyridin-2-yl-cyclohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionsäure Dihydrochlorid, unpolareres Diastereomer

Zu einer Lösung des nach Beispiel 4 hergestellten unpolareren Diastereoisomers von N'-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-pyridin-2-yl-cyclohexan-1,4-diamin Trihydrochlorid (378 mg) in Ethanol (20 ml) wurde 1,7N KOH (8,8 ml) hinzugefügt. Nach 70 Stunden wurde eingeeengt, das zurückbleibende gelbe Öl in Wasser (10 ml) gelöst, die wäßrige Phase mit Ethylacetat (3×20 ml) gewaschen und mit 5,5N HCl (9,0 ml) versetzt. Die wäßrige Phase wurde eingeeengt und der Rückstand mit Ethanol (2×20 ml) digeriert. Das zurückbleibende KCl wurde abgetrennt und das Filtrat eingeeengt und mit Ether gewaschen. Dabei wurde das Dihydrochlorid von (S)-2-(4-Dimethylamino-4-pyridin-2-yl-cyclohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionsäure Dihydrochlorid, unpolareres erhalten (307 mg $[\alpha]_D^{20} = 20,69$ (MeOH, $c = 1,213$)).

Beispiel 8:

Messung der ORL1-Bindung

Die Cyclohexan-1,4-diaminderivate der allgemeinen Formel I wurden in einem Rezeptorbindungsassay mit ^3H -Nociceptin/Orphanin FQ mit Membranen von rekombinanten CHO-ORL1 Zellen untersucht. Dieses Testsystem wurde gemäß der von Ardati et al. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, S. 816-824) vorgestellten Methode durchgeführt. Die Konzentration von ^3H -Nociceptin/Orphanin FQ betrug bei diesen Versuchen 0.5 nM. Die Bindungsassays wurden mit je 20 µg Membranprotein je 200 µl Ansatz in 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM MgCl_2 und 1 mM EDTA durchgeführt. Die Bindung an den ORL1-Rezeptor wurde unter Verwendung von je 1 mg WGA-SPA Beads (Amersham-Pharmacia, Freiburg), durch einstündige Inkubation des Ansatzes bei Raumtemperatur und anschließende Messung im Szintillationscounter Trilux (Wallac, Finnland), bestimmt. Die Affinität wird als K_i -Wert in µM angegeben.

Beispiel	ORL1 $K_i/\mu\text{M}$
----------	---------------------------

1	0,18
2	0,013
3	0,34
4	0,093
5	0,47
6	0,28

Beispiel 9:**Analgesieprüfung im Tail-Flick-Test an der Maus**

Die Mäuse wurden jeweils einzeln in einen Testkäfig gesetzt und die Schwanzbasis dem fokussierten Wärmestrahle einer elektrischen Lampe (Tail-flick-Typ 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess) ausgesetzt. Die Lampenintensität wurde so eingestellt, daß die Zeit vom Einschalten der Lampe bis zum plötzlichen Wegzucken des Schwanzes (Schmerzlatenz) bei unbehandelten Mäusen 3 bis 5 Sekunden betrug. Vor der Applikation der Lösungen enthaltend die erfindungsgemäße Verbindung bzw. der jeweiligen Vergleichslösungen wurden die Mäuse innerhalb von fünf Minuten zweimal vorgetestet und der Mittelwert dieser Messungen als Vortestmittelwert berechnet.

Die Lösungen der erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I sowie die Vergleichslösungen wurden dann intravenös appliziert. Die Schmerzmessung wurde jeweils 10, 20, 40 und 60 Minuten nach der intravenösen Applikation durchgeführt. Die analgetische Wirkung wurde als Zunahme der Schmerzlatenz (% des maximal möglichen antinociceptiven Effektes) nach der folgenden Formel bestimmt:

$$\%MPE = [(T_1 - T_0) / (T_2 - T_0)] \times 100$$

Hierbei ist die Zeit T_0 die Latenzzeit vor der Applikation, die Zeit T_1 die Latenzzeit nach der Applikation der Wirkstoffkombination und die Zeit T_2 die maximale Expositionsdauer (12 Sekunden).

Die untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine analgetische Wirkung. Die Ergebnisse ausgewählter Untersuchungen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle:

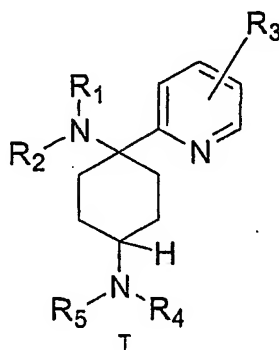
Beispiel Nr.	%MPE im Vergleich zur Kontrollgruppe
1	71 (10)
4	91 (10)

: In Klammern ist jeweils die Dosierung in mg/kg bei intravenöser Applikation angegeben

Beispiel 10:

Parenterale Lösung eines erfindungsgemäßen substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivats

38 g eines der erfindungsgemäßen substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate, hier gemäß Beispiel 1, wird in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von wasserfreier Glukose für Injektionszwecke auf isotone Bedingungen eingestellt.

Patentansprüche**1. Substituierte 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate der allgemeinen Formel I,**

, worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^6 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^3 ausgewählt ist aus H; C_{1-8} -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder

unsubstituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; SH, OH, F, Cl, I, Br, CN, NO₂, OR²⁶, NR²⁷R²⁸;

mit R²⁶ ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, NH₂, NO₂, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OCH₃, OC₂H₅, OC₃H₇, OC₄H₉, SH und/oder OH; über C₁₋₃-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, NH₂, NO₂, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OCH₃, OC₂H₅, OC₃H₇, OC₄H₉, SH und/oder OH;

mit R²⁷ und R²⁸ unabhängig voneinander ausgewählt aus H, C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, NH₂, NO₂, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OCH₃, OC₂H₅, OC₃H₇, OC₄H₉, SH und/oder OH; über C₁₋₃-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, NH₂, NO₂, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OCH₃, OC₂H₅, OC₃H₇, OC₄H₉, SH und/oder OH;

oder die Reste R^{27} und R^{28} bedeuten zusammen $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{29}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$, mit

R^{29} ausgewählt aus H; C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , OCH_3 , OC_2H_5 , OC_3H_7 , OC_4H_9 , SH und/oder OH; über C_{1-3} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, I, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , OCH_3 , OC_2H_5 , OC_3H_7 , OC_4H_9 , SH und/oder OH;

R^4 ausgewählt ist aus H, C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$, $S(O_2)R^9$

mit $X = O$ oder S ,

mit R^7 ausgewählt aus H, C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C_{1-4} -Alkyl-Gruppe gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

mit R^8 ausgewählt aus H, C_{1-4} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert oder

die Reste R^7 und R^8 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^{10} ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

mit R^9 ausgewählt aus C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C_{1-4} -Alkyl-Gruppe gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R^5 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$

mit $Y = O, S$ oder H_2 ,

mit R^{11} ausgewählt aus

H, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder $C(O)O-$

C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R¹² ausgewählt aus

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

oder R⁴ und R⁵ zusammen einen Heterocyclus mit zwischen 3 und 8 Atomen im Ring bilden, gesättigt oder ungesättigt; einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, der gegebenenfalls mit weiteren Ringen kondensiert sein kann,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis;

in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

2. Substituierte 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁶CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

mit R⁶ ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

vorzugsweise

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-4} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_{4-5}$ bedeuten,

insbesondere

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Methyl oder Ethyl oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_5$ bedeuten.

3. Substituierte 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate gemäß einem der Ansprüche 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß

R^3 ausgewählt ist aus H; C_{1-8} -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; SH, OH, F, Cl, I, Br, CN, NO_2 , NH_2 , OR^{26} ;

mit R^{26} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

vorzugsweise

R^3 ausgewählt ist aus H; C_{1-6} -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; SH, OH, F, Cl, I, Br, CN, NO_2 , NH_2 , OR^{26} ;

mit R^{26} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

insbesondere

R^3 ausgewählt ist aus H.

4. Substituierte 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß

R^4 ausgewählt ist aus H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ oder $S(O_2)R^9$ mit $X = O$ oder S,

vorzugsweise

R^4 ausgewählt ist aus H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$ oder $C(X)OR^9$ mit $X = O$,

insbesondere

R^4 ausgewählt ist aus H oder $C(O)R^7$; vorzugsweise mit R^7 ausgewählt aus

H; oder C_{1-8} -Alkyl gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

vorzugsweise

H; oder C₁₋₃-Alkyl gesättigt, unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

insbesondere CH₃.

5. Substituierte 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß

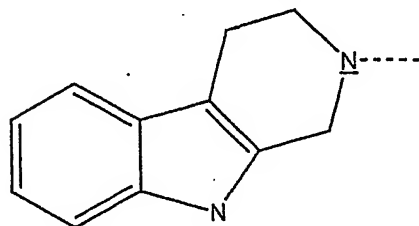
R⁴ und R⁵ zusammen einen Heterocyclus mit zwischen 3 und 8 Atomen im Ring bilden, gesättigt oder ungesättigt; einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise mit zwischen 5 und 7 Atomen im Ring, wovon neben dem obligatorischen N 0 bis 1 weitere Heteroatome, ausgewählt aus N, S oder O, im Ring sind;

wobei der von R⁴ und R⁵ zusammen gebildete Heterocyclus gegebenenfalls mit weiteren Ringen kondensiert sein kann,

vorzugsweise mit aromatischen und/oder heteroaromatischen Ringen, wobei diese mit weiteren aromatischen und/oder heteroaromatischen Ringen kondensiert sein können,

insbesondere der von R⁴ und R⁵ zusammen gebildete Heterocyclus mit ein oder zwei weiteren Ringen kondensiert ist,

vorzugsweise der von R⁴ und R⁵ zusammen gebildete Heterocyclus so mit zwei weiteren Ringen kondensiert ist, dass R⁴ und R⁵ zusammen



bedeuten.

6. Substituierte 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß

R^4 ausgewählt ist aus H oder C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

vorzugsweise

H oder C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

insbesondere

H oder C_{1-3} -Alkyl, gesättigt, unverzweigt und unsubstituiert.

7. Substituierte 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

R^5 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

R^5 ausgewählt ist aus Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere

R^5 ausgewählt ist aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

8. Substituierte 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

R^5 ausgewählt ist aus $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$

mit $\text{Y} = \text{O}$, S oder H_2 ,

vorzugsweise

R^5 ausgewählt ist aus $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$

mit $\text{Y} = \text{O}$ oder S ,

insbesondere

R^5 ausgewählt ist aus $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$

mit $\text{Y} = \text{O}$.

9. Substituierte 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß

R^{11} ausgewählt ist aus

H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

vorzugsweise

H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-C₁₋₂-Alkyl, gesättigt, unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert unsubstituiert;

insbesondere

H, CH₃, C₂H₅ und C(O)O-CH₃.

10. Substituierte 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß

R¹² ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

R¹² ausgewählt ist aus Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere

R¹² ausgewählt ist aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

11. Substituierte 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10; dadurch gekennzeichnet, daß sie ausgewählt sind aus der folgenden Gruppe:

- N-(4-Dimethylamino-4-pyridin-2-yl-cyclohexyl)-N-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-acetamid Dihydrochlorid, unpolareres Diastereoisomer
- N'-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-pyridin-2-yl-cyclohexan-1,4-diamin Trihydrochlorid, unpolareres Diastereoisomer
- N'-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-pyridin-2-yl-cyclohexan-1,4-diamin Trihydrochlorid, polareres Diastereoisomer
- (S)-2-(4-Dimethylamino-4-pyridin-2-yl-cyclohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionsäuremethylester Trihydrochlorid, unpolareres Diastereoisomer
- (S)-2-(4-Dimethylamino-4-pyridin-2-yl-cyclohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionsäuremethylester Trihydrochlorid, polareres Diastereoisomer
- (S)-2-(4-Dimethylamino-4-pyridin-2-yl-cyclohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionsäure Dihydrochlorid, unpolareres Diastereoisomer,

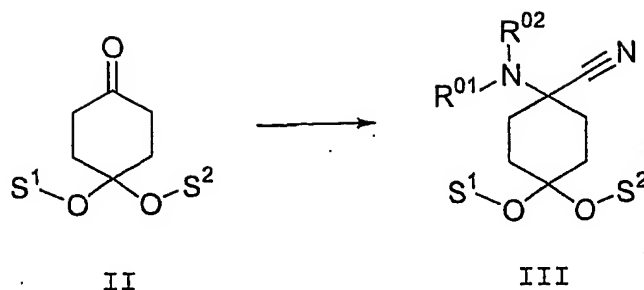
gegebenenfalls auch in Form ihrer Racemate, der genannten oder anderen reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren,

oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; gegebenenfalls auch in Form der Säuren oder Basen oder in Form anderer Salze, insbesondere physiologisch verträglicher Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

12. Arzneimittel enthaltend mindestens ein substituiertes 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, gegebenenfalls in Form seines Racemats, der reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate, sowie gegebenenfalls enthaltend geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.
13. Arzneimittel gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel neben wenigstens einem substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivat noch ein Opioid, vorzugsweise ein starkes Opioid, insbesondere Morphin, oder ein Anästhetikum, vorzugsweise Hexobarbital oder Halothan, enthält.
14. Verwendung eines substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 gegebenenfalls in Form seines Racemats, der reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung

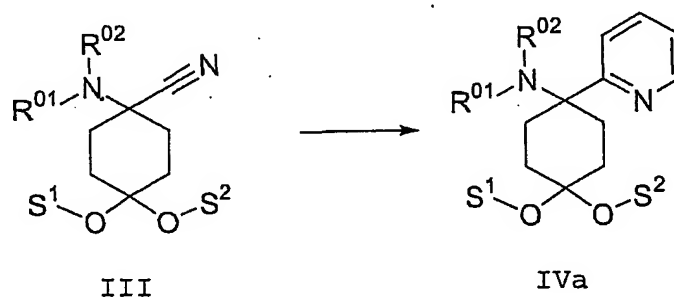
von Schmerz, insbesondere von akutem neuropathischem oder chronischem Schmerz.

15. Verwendung eines substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 gegebenenfalls in Form seines Racemats, der reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angstzuständen, von Stress und mit Stress verbundenen Syndromen, Depressionen, Epilepsie, Alzheimer Erkrankung, seniler Demenz, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Lern- und Gedächtnis-Schwierigkeiten (als Nootropikum), Entzugerscheinungen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder -abhängigkeit, sexuellen Dysfunktionen, kardiovaskulären Erkrankungen, Hypotension, Hypertension, Tinnitus, Pruritus, Migräne, Schwerhörigkeit, mangelnder Darmmotilität, gestörter Nahrungsaufnahme, Anorexie, Fettsucht, lokomotorischen Störungen, Diarrhoe, Kachexie, Harninkontinenz bzw. als Muskelrelaxanz, Antikonvulsivum oder Anesthetikum bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem opioiden Analgetikum oder mit einem Anästhetikum, zur Diurese oder Antinatriurese und/oder Anxiolyse.
16. Verfahren zur Herstellung eines substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 mit $R^3 = H$ mit folgenden Schritten:
- a. ein mit den Gruppen S^1 und S^2 geschütztes Cyclohexan-1,4-dion gemäß Formel II wird in Gegenwart einer Verbindung der Formel $HNR^{01}R^{02}$ mit einem Cyanid, vorzugsweise Kaliumcyanid, zu einem geschützten N-substituierten 1-Amino-4-oxo-cyclohexancarbonitrilderivat gemäß Formel III umgesetzt;



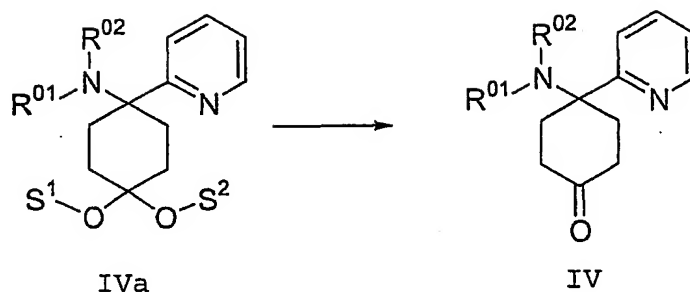
gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert;

- b. das Aminonitril gemäß Formel III wird mit Cyclopentadienyl-cycloocta-1,5-diene-cobalt(I) [cpCo(cod)] zusammengebracht und unter Acetylen bestrahlt, so daß eine Verbindung gemäß Formel IVa entsteht;



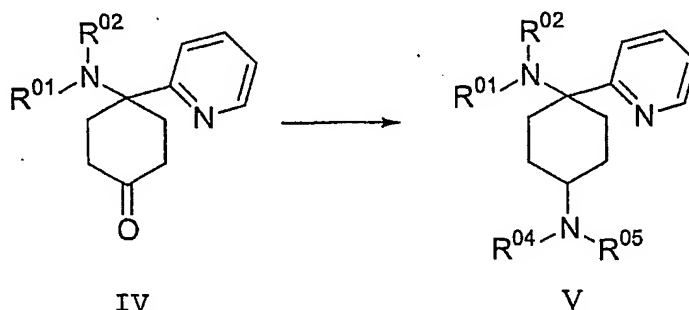
gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- c. an der Verbindung gemäß Formel IVa werden die Schutzgruppen S^1 und S^2 abgespalten, so daß ein 4-substituiertes 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel IV entsteht;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- d. das 4-substituierte 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel IVa wird reduktiv mit einer Verbindung der Formel $HNR^{04}R^{05}$ aminiert, so daß ein 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivat gemäß Formel V entsteht;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert, bis eine Verbindung gemäß Formel I entsteht,

wobei R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

und

R^{01} und R^{02} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder die Reste R^{01} und R^{02} zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{06}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^{06} ausgewählt aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^{04} ausgewählt ist aus H, mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^{05} ausgewählt ist aus H, mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$

mit $Y = H_2$,

mit R^{11} ausgewählt aus

H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R¹² ausgewählt aus

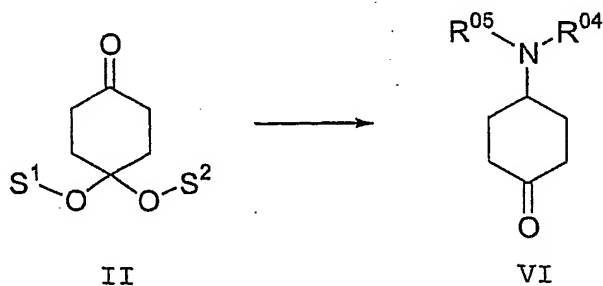
H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

oder R⁰⁴ und R⁰⁵ zusammen einen Heterocyclus mit zwischen 3 und 8 Atomen im Ring bilden, gesättigt oder ungesättigt; einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

und S¹ und S² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Schutzgruppen oder zusammen eine Schutzgruppe bedeuten, vorzugsweise Monoacetal.

17. Verfahren zur Herstellung eines substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivats gemäß einem der Ansprüche 1. bis 11 mit R³ = H mit folgenden Schritten:

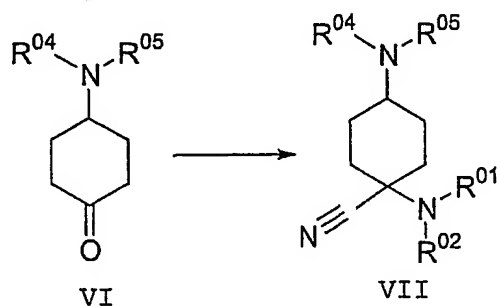
- a. ein mit den Gruppen S¹ und S² geschütztes Cyclohexan-1,4-dion gemäß Formel II wird reduktiv mit einer Verbindung der Formel HNR⁰⁴R⁰⁵ aminiert, so daß ein 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel VI entsteht;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R⁰⁴ und/oder R⁰⁵ = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder

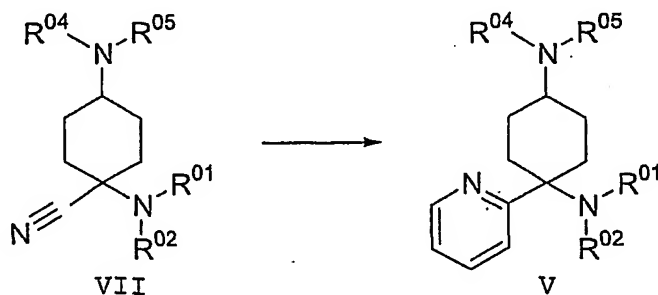
sulfonyliert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{04} und/oder $R^{05} = H$
 mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert,
 alkyliert oder sulfonyliert,

- b. das 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel VI wird in Gegenwart einer Verbindung der Formel $HNR^{01}R^{02}$ mit Cyanid, vorzugsweise Kaliumcyanid, zu einem Cyclohexanonitrilderivat der Formel VII umgesetzt,



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfonyliert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder $R^{06} = H$ mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfonyliert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder $R^{06} = H$ mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfonyliert,

- c. das Cyclohexanonitrilderivat der Formel VII wird mit Cyclopentadienyl-cycloocta-1,5-diene-cobalt(I) [$cpCo(cod)$] zusammengebracht und unter Acetylen bestrahlt, so daß ein 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivate gemäß Formel V entsteht,



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder $R^{06} =$ mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder $R^{06} = H$ mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert, bis eine Verbindung gemäß Formel I entsteht,

wobei R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

und

R^{01} und R^{02} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder die Reste R^{01} und R^{02} zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{06}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^{06} ausgewählt aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^{04} ausgewählt ist aus H, mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^{05} ausgewählt ist aus mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

mit R^{11} ausgewählt aus

H, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R^{12} ausgewählt aus

H; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

oder R^{04} und R^{05} zusammen einen Heterocyclus mit zwischen 3 und 8 Atomen im Ring bilden, gesättigt oder ungesättigt; einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

und S^1 und S^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Schutzgruppen oder zusammen eine Schutzgruppe bedeuten, vorzugsweise Monoacetal.

18. Verfahren zur Herstellung eines substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivats gemäß einem der Ansprüche 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Schutzgruppen am H bei R^{01} , R^{02} , R^{04} , R^{05} und/oder R^{06} ausgewählt sind aus Alkyl, Benzyl oder Carbamaten, beispielsweise Fmoc, Z oder Boc.

19. Verfahren zur Herstellung eines substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivats gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die reduktive

Aminierung in Schritt d in Gegenwart von Amoniumformiat, Amoniumacetat oder NaCNBH_3 stattfindet.

20. Verfahren zur Herstellung eines substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivats gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß statt der reduktiven Aminierung mit $\text{HNR}^{04}\text{R}^{05}$ in Schritt d die Verbindung IV mit Hydroxylamin reagiert und nach der Oximbildung reduziert wird.
21. Verfahren zur Herstellung eines substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivats gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Bestrahlung in Schritt b zwischen 5 und 7 h dauert und/oder bei Raumtemperatur und/oder gesättigter Acetylen-Atmosphäre und/oder unter Schutzgas stattfindet.
22. Verfahren zur Herstellung eines substituierten 2-Pyridin-Cyclohexan-1,4-diaminderivats gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Bestrahlung in Schritt c zwischen 5 und 7 h dauert und/oder bei Raumtemperatur und/oder gesättigter Acetylen-Atmosphäre und/oder unter Schutzgas stattfindet.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No
 PCT/EP 02/05078

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D213/36 A61K31/435 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 113 866 A (LEDNICER DANIEL) 12 September 1978 (1978-09-12) the whole document	1
A	WO 99 36421 A (YAMAGISHI TATSUYA ;KONDO HIROSHI (JP); OHASHI YORIKO (JP); PFIZER) 22 July 1999 (1999-07-22) the whole document	1
A	BERTORELLI R ET AL: "Nociceptin/orphanin FQ and its receptor: a potential target for drug discovery" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB, vol. 21, no. 7, 1 July 2000 (2000-07-01), pages 233-234, XP004209778 ISSN: 0165-6147 the whole document	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 September 2002

Date of mailing of the international search report

09/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goetz, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No.

PCT/EP 02/05078

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4113866	A	12-09-1978	US 4447454 A	08-05-1984
WO 9936421	A	22-07-1999	AT 219772 T	15-07-2002
			AU 1679099 A	02-08-1999
			BG 104670 A	31-05-2001
			BR 9907104 A	24-10-2000
			CA 2317462 A1	22-07-1999
			CN 1288464 T	21-03-2001
			DE 69901934 D1	01-08-2002
			DK 1049689 T3	22-07-2002
			EP 1049689 A1	08-11-2000
			WO 9936421 A1	22-07-1999
			JP 2002509148 T	26-03-2002
			NO 20003671 A	18-09-2000
			PL 342046 A1	21-05-2001
			TR 200002090 T2	21-11-2000
			US 6423725 B1	23-07-2002
			ZA 9900314 A	18-07-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PC/T/EP 02/05078

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D213/36 A61K31/435 A61P25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
A	US 4 113 866 A (LEDNICER DANIEL) 12. September 1978 (1978-09-12) das ganze Dokument	1
A	WO 99 36421 A (YAMAGISHI TATSUYA ;KONDO HIROSHI (JP); OHASHI YORIKO (JP); PFIZER) 22. Juli 1999 (1999-07-22) das ganze Dokument	1
A	BERTORELLI R ET AL: "Nociceptin/orphanin FQ and its receptor: a potential target for drug discovery" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB, Bd. 21, Nr. 7, 1. Juli 2000 (2000-07-01), Seiten 233-234, XPO04209778 ISSN: 0165-6147 das ganze Dokument	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

3. September 2002

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

09/09/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Goetz, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/05078

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4113866 A	12-09-1978	US 4447454 A	08-05-1984
WO 9936421 A	22-07-1999	AT 219772 T	15-07-2002
		AU 1679099 A	02-08-1999
		BG 104670 A	31-05-2001
		BR 9907104 A	24-10-2000
		CA 2317462 A1	22-07-1999
		CN 1288464 T	21-03-2001
		DE 69901934 D1	01-08-2002
		DK 1049689 T3	22-07-2002
		EP 1049689 A1	08-11-2000
		WO 9936421 A1	22-07-1999
		JP 2002509148 T	26-03-2002
		NO 20003671 A	18-09-2000
		PL 342046 A1	21-05-2001
		TR 200002090 T2	21-11-2000
		US 6423725 B1	23-07-2002
		ZA 9900314 A	18-07-2000

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.